

2198
22 NOV. 2001

REC'D 08 AUG 2001	
WIPO	PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1 a) OU b)

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 04 AVR. 2001

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30
<http://www.inpi.fr>

INPIINSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa

N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2


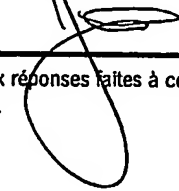
Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

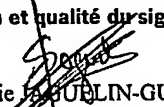
6 MAI 2000 REMISSION DES DÉPÔTS DATE LIEU 75 INPI PARIS		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE ADIR ET COMPAGNIE 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 0008793 08 JUIL. 2000			
Vos références pour ce dossier (facultatif) 9490 F1			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date <input type="text"/>
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date <input type="text"/>
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date <input type="text"/>
Demande de brevet initiale		N°	Date <input type="text"/>
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouvelle forme cristalline α du sel de tert-butylamine du perindopril, son procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui la contiennent			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		ADIR ET COMPAGNIE	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Adresse	Rue	1, rue Carle Hébert	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMIS LES FICHES DATE 6 MAI 2000 LIEU 75 INPI PARIS		Réservé à l'INPI	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		0008793	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		9490 F1	
6 MANDATAIRE			
Nom		JAGUELIN-GUINAMANT	
Prénom		Sylvie	
Cabinet ou Société		ADIR ET COMPAGNIE	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	1, rue Carle Hébert	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.60.00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)  Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI P. BERNOUIS 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

Vos références pour ce dossier (facultatif)		9490 F1	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		000 87 93	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouvelle forme cristalline α du sel de tert-butylamine du perindopril, son procédé de préparation, et les compositions pharmaceutiques qui la contiennent			
LE(S) DEMANDEUR(S) : ADIR ET COMPAGNIE 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		PFEIFFER	
Prénoms		Bruno	
Adresse	Rue	47, rue Ernest Renan	
	Code postal et ville	95320	SAINT LEU LA FORET
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		GINOT	
Prénoms		Yves-Michel	
Adresse	Rue	8, quai Saint-Laurent	
	Code postal et ville	45000	ORLEANS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		COQUEREL	
Prénoms		Gérard	
Adresse	Rue	192, rue de l'Eglise	
	Code postal et ville	76520	BOOS
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)  Sylvie F. GUILIN-GUINAMANT Ingénieur Brevets		Courbevoie, le 6 juillet 2000	

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

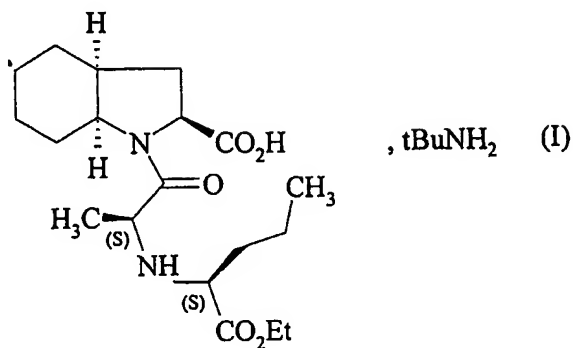
DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2..
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 250899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		9490 F1	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		000 8793	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Nouvelle forme cristalline α du sel de tert-butylamine du perindopril, son procédé de préparation, et les compositions pharmaceutiques qui la contiennent			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
ADIR ET COMPAGNIE 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		BEILLES	
Prénoms		Stéphane	
Adresse	Rue	35, place de la Basse Vieille Tour	
	Code postal et ville	76000	ROUEN
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Courbevoie, le 6 juillet 2000	
Sylvie JEROMIN-GUINAMANT Ingénieur Brevets			

La présente invention concerne une nouvelle forme cristalline α du sel de tert-butylamine du perindopril de formule (I) :



son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

- 5 Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir
- 10 la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif. Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

- 15 Compte tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était primordial de l'obtenir avec une excellente pureté. Il était également important de pouvoir le synthétiser selon un procédé facilement transposable à l'échelle industrielle, et notamment sous une forme permettant une filtration et un séchage rapides. Enfin, cette forme devait être parfaitement reproductible, facilement formulée et suffisamment stable pour autoriser son stockage

prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

Le brevet EP 0 308 341 décrit un procédé de synthèse industrielle du perindopril.

5 Cependant, ce document ne précise pas les conditions d'obtention du perindopril sous une forme présentant ces caractéristiques de manière reproductible.

La demanderesse a présentement trouvé qu'un sel particulier du perindopril, le sel de tert-butylamine, pouvait être obtenu sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant notamment des caractéristiques intéressantes de filtration, de séchage et de facilité de formulation.

10 Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline α du composé de formule (I), caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d, d'angle de Bragg 2 θ , d'intensité et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

Angle 2 θ (°)	Distance inter- réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
7,680	11,50	390	8,8
8,144	10,85	230	5,2
9,037	9,78	4410	100
10,947	8,08	182	4,1
13,150	6,73	82	1,9
13,687	6,46	83	1,9
14,627	6,05	582	13,2
15,412	5,74	770	17,5
16,573	5,34	1115	25,3
17,357	5,10	340	7,7
18,109	4,89	193	4,4
19,922	4,45	306	6,9
20,609	4,31	375	8,5
21,412	4,15	226	5,1
21,832	4,07	217	4,9
22,158	4,01	483	11

22,588	3,93	386	8,8
23,323	3,81	107	2,4
24,200	3,67	448	10,2
24,727	3,60	137	3,1
25,957	3,43	125	2,8
26,932	3,31	75	1,7
27,836	3,20	197	4,5
28,966	3,08	129	2,9
29,213	3,05	117	2,7

L'invention s'étend également au procédé de préparation de la forme cristalline α du composé de formule (I), caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle, puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète.

- 5
 - Dans le procédé de cristallisation selon l'invention, on peut utiliser le composé de formule (I) obtenu par n'importe quel procédé. Avantageusement, on utilise le composé de formule (I) obtenu par le procédé de préparation décrit dans le brevet EP 0 308 341.
 - La concentration du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle est préférentiellement comprise entre 70 et 90 g/l.
- 10
 - Avantageusement, la solution du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle à reflux est d'abord refroidie jusqu'à une température comprise entre 55 et 65°C à un rythme compris entre 5 et 10°C/h, préférentiellement entre 6 et 8°C/h, puis jusqu'à température ambiante.
 - La solution peut être avantageusementensemencée pendant l'étape de refroidissement
- 15
 - à une température comprise entre 76 et 65 °C.
 - Le sel de tert-butylamine du perindopril qui est ainsi obtenu se présente sous la forme de bâtonnets individualisés de 0,2 mm de long environ. Cette distribution homogène a pour avantage de permettre une filtration et un séchage particulièrement rapides et efficaces, ainsi que la préparation de formulations pharmaceutiques ayant une

composition constante et reproductible, ce qui est particulièrement avantageux lorsque ces formulations sont destinées à l'administration orale.

- La forme ainsi obtenue est suffisamment stable pour autoriser son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

5

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline α du composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables, etc.

10

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 1 à 500 mg par jour en une ou plusieurs prises.

15

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent également contenir un diurétique comme l'indapamide.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Le spectre de diffraction X sur poudre a été mesuré avec les conditions expérimentales suivantes :

20

- Diffractomètre Siemens D5005, détecteur à scintillations,
- Anticathode de cuivre ($\lambda=1,5405 \text{ \AA}$), voltage 40 KV, intensité 40mA,
- Montage θ - θ ,
- Domaine de mesures : 5° à 30° ,

25

- Incrémentation entre chaque mesure : 0,02°,
- Temps de mesure par pas : 2s,
- Fentes variables : v6,
- Filtre K β (Ni),
- 5 - Pas de référence interne,
- Procédure de zéro avec les fentes Siemens,
- Données expérimentales traitées avec le logiciel EVA (version 5.0).

EXEMPLE 1 : Forme cristalline α du sel de tert-butylamine du perindopril

10 125 g du sel de tert-butylamine du perindopril obtenu selon le procédé décrit dans le brevet EP 0 308 341 sont dissous dans 1,68 l d'acétate d'éthyle portés au reflux.

La température de la solution est ensuite ramenée à 60°C en 2h30, puis refroidie jusqu'à température ambiante.

Le solide obtenu est collecté par filtration.

Diagramme de diffraction X sur poudre :

15 Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angles de diffraction) de la forme α du sel de tert-butylamine du perindopril est donné par les raies significatives rassemblées dans le tableau suivant, avec l'intensité et l'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense).

Angle 2 θ (°)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
7,680	11,50	390	8,8
8,144	10,85	230	5,2
9,037	9,78	4410	100
10,947	8,08	182	4,1
13,150	6,73	82	1,9
13,687	6,46	83	1,9
14,627	6,05	582	13,2
15,412	5,74	770	17,5
16,573	5,34	1115	25,3
17,357	5,10	340	7,7

18,109	4,89	193	4,4
19,922	4,45	306	6,9
20,609	4,31	375	8,5
21,412	4,15	226	5,1
21,832	4,07	217	4,9
22,158	4,01	483	11
22,588	3,93	386	8,8
23,323	3,81	107	2,4
24,200	3,67	448	10,2
24,727	3,60	137	3,1
25,957	3,43	125	2,8
26,932	3,31	75	1,7
27,836	3,20	197	4,5
28,966	3,08	129	2,9
29,213	3,05	117	2,7

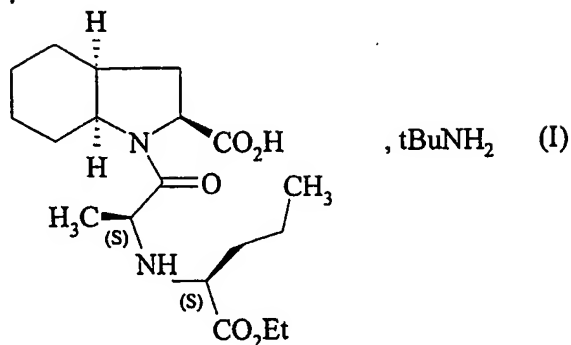
EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 4 mg :

	Composé de l'exemple 1	4 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g
5	Amidon de blé	10 g
	Lactose.....	100 g
	Stéarate de magnésium	3 g
	Talc	3 g

REVENDECATIONS

1. Forme cristalline α du composé de formule (I) :



5 caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distances inter-réticulaires d , d'angle de Bragg 2 θ , d'intensité et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

Angle 2 θ (°)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
7,680	11,50	390	8,8
8,144	10,85	230	5,2
9,037	9,78	4410	100
10,947	8,08	182	4,1
13,150	6,73	82	1,9
13,687	6,46	83	1,9
14,627	6,05	582	13,2
15,412	5,74	770	17,5
16,573	5,34	1115	25,3
17,357	5,10	340	7,7
18,109	4,89	193	4,4
19,922	4,45	306	6,9
20,609	4,31	375	8,5
21,412	4,15	226	5,1
21,832	4,07	217	4,9
22,158	4,01	483	11

22,588	3,93	386	8,8
23,323	3,81	107	2,4
24,200	3,67	448	10,2
24,727	3,60	137	3,1
25,957	3,43	125	2,8
26,932	3,31	75	1,7
27,836	3,20	197	4,5
28,966	3,08	129	2,9
29,213	3,05	117	2,7

2. Procédé de préparation de la forme cristalline α du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle, puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète.
- 5 3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on utilise le composé de formule (I) obtenu par le procédé de préparation décrit dans le brevet EP 0 308 341.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que la concentration du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle est comprise entre 70 et 90 g/l.
- 10 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisé en ce que la solution du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle à reflux est d'abord refroidie jusqu'à une température comprise entre 55 et 65°C à un rythme compris entre 5 et 10°C/h, puis jusqu'à température ambiante.
- 15 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisé en ce que la solution du composé de formule I dans l'acétate d'éthyle estensemencée pendant l'étape de refroidissement à une température comprise entre 76 et 65 °C
7. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la solution du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle à reflux est d'abord refroidie jusqu'à une température

comprise entre 55 et 65°C à un rythme compris entre 6 et 8°C/h, puis jusqu'à température ambiante.

- 5 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 7, caractérisé en ce que le sel de tert-butylamine du perindopril qui est ainsi obtenu se présente sous forme de bâtonnets individualisés facilement filtrables.
9. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif le composé selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
- 10 10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9 utile pour la fabrication de médicaments utiles en tant qu'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.
11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 utile pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des maladies cardiovasculaires.
12. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 9 à 11 caractérisée en ce qu'elle contient également un diurétique.
- 15 13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 caractérisée en ce que le diurétique est l'indapamide.